

氏名	杉本博司 すぎもとひろし
学位の種類	工学博士
学位記番号	工博第601号
学位授与の日付	昭和54年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	工学研究科合成化学専攻
学位論文題目	Bioinorganic Studies on Structure and Function of Hemoproteins (ヘム蛋白質の構造と機能に関する生物無機化学的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 吉田善一 教授 田伏岩夫 教授 熊田 誠

論文内容の要旨

本論文はヘム蛋白質の構造と機能を生物無機化学的立場から研究した結果をまとめたもので、序論と10章からなっている。

序論ではヘム蛋白質の機能の多様性と活性中心としてのヘムの多様性が述べられており、また、本研究で得られた成果の概要とその意義が示されている。

第1章では、酸素分子と可逆的に結合するヘム蛋白質（ヘモグロビン、ミオグロビン）の活性中心のモデルリガンドとして、疎水空間を有するポルフィリンを合成し、その構造について述べたものである。著者はこの研究で種々の長さのアルキレン鎖で架橋されたポルフィリン（シクロファンポルフィリン）の合成に成功している。

第2章は上記シクロファンポルフィリンの鉄およびコバルト錯体の合成と、種々の軸配位子、酸素分子との相互作用について述べたものである。この研究でこれらの錯体が上記ヘム蛋白質の活性中心として優れたモデル化合物であることを分光学的手法により明らかにしている。

第3章は、モノオキシゲナーゼであるチトクロム P-450の活性中心のモデル化合物の合成と、その構造化学的特徴について述べたものである。著者は、本酵素の特徴的な分光学的パラメータを、チオレートアニオンが配位したヘムを用いることにより再現している。

第4章では、ルテニウムポルフィリン錯体によるモデル系を用いたチトクロム P-450の活性中心の構造特異性が述べられている。著者は、還元型チトクロム P-450に特徴的な分光学的性質がチオレートアニオンの配位によって生ずることを明らかにしている。

第5章では、有機金属化学的にも興味のある鉄-炭素結合を有するヘムの合成、基本的な磁気的性質及び化学反応性について述べられている。著者は、この錯体が五配位型にもかかわらず低スピン錯体であること、その化学反応生成物が、生体内脱ハロゲン化に伴う生成物とよく一致していることを明らかにした。

第6章は、上記鉄-炭素結合を有するヘムの電子構造についての核磁気共鳴法による研究結果が述べら

れている。著者は、従来の低スピン型ヘムとは逆に、軸配位子から鉄、鉄からポルフィリンへの方向を有する電荷移動が生じていることを明らかにしている。

第7章は、ヘムのメスバウア効果において、コバルト-57から鉄-57への核変換の化学的効果を調べるために、コバルト-57ポルフィリンの合成及びその発光メスバウアスペクトルについて述べられている。著者は、この錯体を用いて、酸素付加物のメスバウアスペクトルの測定に成功している。

第8章においては、 ^{15}N 核置換のポルフィリンを用いた種々の金属錯体の合成及び共鳴ラマンスペクトルへの応用について述べられている。著者は、ヘム蛋白質の酸化状態を反映する有用なラマン線の帰属に成功している。

第9章は、異常な構造を有していると指摘されてきたチトクロム-c'の活性中心のモデル化合物の合成及び基本的な磁氣的性質について述べたものである。著者は、このモデル錯体が中間スピン状態や、中間スピンと低スピンの混合スピン状態にあることを見出し、電子スピン共鳴スペクトルが、チトクロム-c'の特徴的なスペクトルとよく一致していることを見出している。

第10章においては、上の中間スピン錯体の溶液中でのスピン状態の挙動を、核磁気共鳴法及び共鳴ラマンスペクトルを用いて検討している。著者はこの錯体の基底スピン状態が種々の条件により、低スピンから高スピンまであらゆるスピン状態を連続的に取りうることを明らかにし、従来、物理化学的研究から存在しにくいとされていたスピン状態を合成的研究により初めて実現させることに成功し、ヘム化学に大きく寄与したことが述べられている。

論文審査の結果の要旨

生体機能の分子レベルでの研究は、生命現象の解明に役立つばかりでなく、高選択的反応や生体機能を有する材料の開発上有用である。本論文は生体内において、呼吸や代謝に重要な役割を演じているヘム蛋白質の活性中心における構造と機能の関係を研究するために、構造的に生体ヘムによく似たモデルヘムを合成し、ヘム近傍の蛋白質部分で、機能発現上最も重要と考えられる第5、第6配位子とヘムとの相互作用を詳しく研究したものである。得られた成果の主要なものを次に示す。

1. 7位および17位にプロピオン酸基をもつエチオ型ポルフィリンを合成し、その混合酸無水物と $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ との縮合により、架橋ポルフィリンを合成した。その $\text{Fe}(\text{III})$ 錯体に対する N -塩基の配位の研究から、メチレン鎖長 $n=6$ の錯体はデオキシヘムの、 $n>12$ の錯体はヘモクロムのモデルとなること、 $\text{Fe}(\text{II})$ 錯体の酸素親和性は $n=6$ で最大であり、媒体が非プロトンで、極性の大きな程大きくなることを見出した。また、 $\text{Co}(\text{II})$ 錯体は常温で酸素と可逆的に結合し、その ESR パラメーターはコボグロビンのそれと一致することを見出した。

2. $\text{Fe}(\text{III})\cdot\text{OEP}\cdot\text{SR}$ 錯体 (R : アルキル) およびこれに N -塩基の配位した6配位錯体を合成し、分光学的研究から、前者は高スピン型、後者は低スピン型であり、その ESR パラメーターはそれぞれチトクロム P-450 (酸化型) の高スピン型および低スピン型に一致すること、また $\text{Fe}(\text{II})\cdot\text{OEP}\cdot\text{CO}\cdot\text{SR}$ および $\text{Ru}(\text{II})\cdot\text{OEP}\cdot\text{CO}\cdot\text{SR}$ の Soret 帯が P-450 の名に由来する 450nm 付近に現われることから、P-450 の第5配位子がシスチネート基であることを実証した。さらに、 RS^- から $\text{Fe}(\text{II})$ を介して CO

にかなりの電子移動が起っていることを明らかにした。

3. 生体内脱ハロゲン化反応の中間体と推定されていた鉄-炭素結合を有する OEP·Fe(III)·Ar (Ar : 各種アール基) を合成し、その水および酸素との反応生成物が生体内脱ハロゲン化に伴う生成物と一致することを実験的に明らかにした。また、この錯体の磁化率、NMR および ESR による研究から、本錯体が 5 配位錯体であるにも拘らず低スピン型であり、しかも従来の 5 配位型と相違して、軸配位子→鉄→ポルフィリン環への方向を有する電子移動が起っていることを明らかにした。

4. ^{57}Co や ^{15}N をもつ金属ポルフィリンを合成し、核をプローブとする研究を行った。とくに、 ^{15}N -置換ヘムの共鳴ラマンスペクトルの研究から、ヘム蛋白質におけるヘムの酸化状態、スピン状態の指標バンドの帰属に成功した。

5. 光合成細菌のチトクローム c' 等でその存在が推定されていた中間スピン状態の酸化型ヘムの合成に成功した。すなわち、磁化率、メスバウアスペクトルに加え、共鳴ラマンスペクトルの研究から、パークロレートが軸配位子とする OEP·Fe(III)·ClO₄ が中間スピン錯体であること、軸配位子の変化によりスピン状態を制御しうることを見出した。

以上を要するに、本論文はヘム蛋白質の機能を有するモデルヘムを合成し、それにより構造と機能の関係を明らかにすると共に酸素運搬体等実用上有用な機能材料の開発を可能としたものであって、学術上、實際上寄与するところが少なくない。

よって、本論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。